THE RECOVERY KERNEL

ნევრომეცნების მითითების სერია.

ΔFosB

მოლეკულა, რომელიც იწვევს ჩვევას.

მექანიზმი, გენეტიკა, ტესტირება და გაწმენდის დრო – მეორე გამოცემა.

⚠ ნარკოტიკების მოხმარების რისკების შემცირების და საინფორმაციო რესურსი — არ არის სამედიცინო ან გენეტიკური ტესტირების რჩევა.

კრიზისის შემთხვევაში, დარეკეთ 112-ზე ან მოგზიდეთ findahelpline.com-ზე.

წინააღმდეგობა.

ეს არის ამ სახელმძღვანელოს მეორე გამოცემა, რომელიც გაფართოებულია უფრო ზუსტ მოლეკულურ მექანიზმით, ΔFosB-ის სტაბილურობის რეალურ ექსპერიმენტულ გენეტიკურ საფუძველთან (სადაც შედის კომერციული გენ-პანელების გენეტიკა, რომელსაც ადამიანები რეალურად შეგვიძლია შევამოწმოთ), განყოფილებით, თუ რა შეუძლიათ და რა არ შეუძლიათ ამჟამად DNA-ს და ეპიგენეტიკურ ტესტებს, და ორმა კითხვამ, რომლებიც ხშირად ისმის აღდგენის საზოგადოებებში: რატომ გვაქცევს პოლიფარმაცევტული გამოყენება დაბრუნებას ნორმალიზებულ მდგომარეობაში ბევრად უფრო რთულად, და რატომ, როდესაც შეგნებულ პაუზის შემდეგ, რეციდივი ხშირად მყისვე ბრუნდება მთლიან ძალად.

პირველ გამოცემაში მოცემული წესები კვლავაც ძალაშია: ΔFosB-ს არასოდროს έχουν □ რილია პირდაპირ ცოცხალ ადამიანის ტვინში. მისი დაგროვება და გაფანტვა ეხება მხოლოდ ვირთხვის კვლევებს, ვირუსული ვექტორების გამოყენებით გენეტიკურ მანიპულაციებს და რამდენიმე ადამიანის გარდაცვლილი ნებისმიერი ნაწყვეტის კვლევებს. ადამიანებში მოცემული დრო არის ექსტრაპოლაცია და ის შესაბამისად მონიშნულია. იმ შემთხვევაში, თუ ამ გამოცემაში უფრო მეტ □□ ი გამოიხატება, ვიდრე წინა გამოცემაში, ეს იმის გამო ხდება, რომ საფუძველი გახდა უფრო კონკრეტული მეცნიერება, არა იმიტომ, რომ უკაცრიელობა გაქრცა.

მტკიცებულებების გასაღები.

აქ გამოყენებული მტკიცებულების დონეები იგივეა, რაც მთლიანად Recovery Kernel-ის კრებულიში.

- დადასტურებული — ძლიერი, მუდმივად მოწმობილი, კონსენსუსის საფუძველზე (ზოუმად ცხოველურ მოდელებზე, განსაკუთრებით ΔFosB-სთვის; ადამიანებში კონსენსუსი, სადაც აღნიშნულია).
- მომენტი, რომელიც მიუთითებს ერთსა და იმავე მიმართულებაზე, საფუძველო მექანიკური ან დაკვირვების მონაცემების საფუძველზე.
- EMERGING — შესაძლებლური, ადრეული ეტაპის, ჯერ კიდევ კონსენსუსი არ არსებობს.
- ავტორი/სისტემის გამოცდილება — ეს არის მოდელში გამოყენებული ერთ-ერთი მიდგომა; განიხილეთ, როგორც ჰიპოთეზა, არა ფაქტი.
- კონტროვერსიული/გაუთანაბრებელი — ლიტერატურაში აქტიური უთანხმობა.
- NOT ESTABLISHED — მოიცლილია, რადგან ადამიანებს ეს კითხვა აქვთ, თუმცა ჯერ კიდევ არ არსებობს საკმარისი სამეცნიერო მტკიცებულება.

1. ΔFosB-ის რეალური არსი — მექანიზმი, სრულად.

[დადასტურებულია] (ცხოველური მოდელები; ეს კონკრეტული გზა კარგად არის შესწავლილი და აღწერილი დამოკიდებულების ნევროლოგიის ლიტერატურაში, განსაკუთრებით ერიკ ნესტლერის ჯგუფის მიერ).

ΔFosB არის FOSB გენის მოკლე ვარიანტი და ის ფუნქციონირებს როგორც ტრანსკრიფციის ფაქტორი – ცილა, რომელიც სხვა გენებს ააქტიურია ან აქრობს – და კონცენტრირებულია ნუკლეუს აკუმბენსში, დორსალურ სტრატიუმში და ჰიპოკამპის დენტატურ გირუსში. მიზეზი, რის გამოც ის გროვდება, ნაცვლად იმისა, რომ ნულდება ყოველი ექსპოზიციის შემდეგ, არის ორი თანმიმდევრული ბიოქიმიური მოვლენა:

- Splicing-ი გარე კარს აფუძნებს. მუდმივ სტიმულაციასთან ერთად, სიგნალირების კასკადი (რომელიც გადის დოპამინის D1 რეცეპტორის აქტივაციის, Activin/ALK4 გზის და SMAD3–PCBP1 ცილების კომპლექსის საშუალებით) იწვევს, რომ FOSB პრე-მესენჯერი PHK-ს სპლიცინგი ხდება განსხვავებულად, ვიდრე ის □□ ხდება. შედეგად, ΔFosB ცილა არ შეიცავს C-ტერმინალურ რეგიონს, რომელსაც მთლიანი FosB ცილა იყენებს, რათა სწრაფად გაიწყვიტოს მისი განადგურება იუბიქტინ-პროტეაზომული სისტემის მიერ. იმ რეგიონის გარეშე, ΔFosB უკვე უფრო დიდხანს ძლევდამორჩილია, ვიდრე მისი "მშობლიური" ცილა, მაგრამ ამ ეტაპზე ის მაინც გარკვეულწილად განიცდის განადგურებას.
- ფოსფორილაცია "კარს" აკეტავს. Casein Kinase 2 (CK2), ენზიმი, რომელიც ნეირონებში ყოველთვის აქტიურია, ფოსფატურ ჯგუფს დაამატებს συγκεκριμένο რძეზე — სერინ 27-ზე — ΔFosB ცილის წინა ნაწილში. ეს ცილის ფორმას საკმარისად ცვლის, რათა ის დაცული იყოს ყველა დარჩენილი გზისგან, რომლებიც სხვა შემთხვევაში მას გაანადგურებდნენ. ეს ფოსფორილირებული ფორმა არის სტაბილური, 35–37 kDa იზოფორმა, რომელიც რეალურად გროვდება მუდმივ მედიკამენტოზურ ზემოქმედებასთან ერთად და რჩება დიდი ხნის განმავლობაში, მაშინაც, როდესაც ერთი დოზის შემდეგ ის უკვე უნდა იყოს გაფანტული.

ქვემოთ მოცემულ ცხოვრებრივ ფორმების ცხრილში ნაჩვენებია, თუ რა პრაქტიკული განსხვავება აქვს ამას.

იზოფორმა	დაახლოებითი მასა.	□ოგორ შეიქმნა ეს?	დაშლის გზა.	პატივისცემა.
Full-length FosB.	~50 kDa	Retains both C-terminal degron domains.	C-მისიერული დეგრონების პირდაპირი მიმართვა უბიკიტინ-პროტეაზომას სისტემას.	ატემპორალური — საათები
Unphosphorylated ΔFosB	~33 kDa	Altერნატიული სპლაისინგი ექსონი 4-ისა და ინტრონი 4-ის საზღვარზე მოხსნის C-ტერმინალურ დეგრონებს, მაგრამ სერ27-ი დაფარულია.	პროტეაზომული დეგრადაცია, რომელიც ხდება გამოყოფილი N-მისიურის რეგიონის გზით.	ზომიერი — რამდენიმე საათიდან დღემდე.
ფოსფორილირებული ("სტაბილური") ΔFosB.	~35–37 kDa	Casein Kinase 2 (CK2) ფოსფორილაციას ახდენს Ser27-ზე, რაც იცვლის ცილის კონფიგურაციას და აბლოკავს დარჩენილ დეგრადაციის გზებს.	პროტეაზომული განადგურების წინააღმდეგობა, როდესაც ფოსფორილირებულია.	პერსისტენტური — გროვდება კვირების განმავლობაში, მუდმივ ზემოქმედებასთან დაკავშირებით და აღმოჩნდება კვირების განმავლობაში, დაახლოებით ორი თვით ზემოქმედების

იზოფორმა	დაახლოებითი მასა.	ოგორ შეიქმნა ეს?	დაშლის გზა.	პატივისცემა.
				შეწყვეტის შემდეგ, ვირთხვის კვლევებში.

შედეგი: ΔFosB არ გროვდება იმიტომ, რომ მისი მეტი რაოდენობა იწარმოება — mRNA-ს ტრანსკრიფცია საკმაოდ სწრაფად იკლებს, როგორც კი ნარკოტიკების ზემოქმედება წყდება. ის გროვდება იმიტომ, რომ, ერთხელ ფოსფორილაციის შემდეგ, ის აღარ იშლება ჩვეულ ტემპით. აღდგენა, მოლეკულურ დონეზე, ძირითადად იმის მოლოდინის პროცესია, რომელმაც სპეციალურად შექმნილი ცილა უნდა გაითავისუფლოს, რომელიც სწრაფად მოსპობას ეწინააღმდეგება.

2. ΔFosB ინდუქცია "Recovery Kernel" სუბსტანციების სიაში.

"სუბიექტური ინდუქცია" განიხილავს დოპამინერგიულ პოტენციალს, მოქმედების დაწყების სიჩქარეს და ტიპიურ რე-დოზირების სიხშირეს – ეს არის სამი პარამეტრი, რომელთანაც ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში ხშირად კავშირია ΔFosB-ის დაგროვების მოცულობასთან.

პრობლემური ნივთიერებების/პრობლემური ქცევის მართვა.	ΔFosB-ის მთავარი მექანიზმი, რომელიც მას უზრვყოფს.	საკითხი.	რწმენა
ალკოჰოლი	გაბა/გლუტამატი და დოპამინის მეტისმეტე კონტროლი, რომელიც იწვევა ბინგირების ნიშნებით გამოყენების შედეგად.	მცირე-მაღალი (დამოკიდებულია დოზაზე/სქემაზე).	დაფუძნებული (ცხოველ).
კოკაინი	დამოკიდებულიობა პირდაპირი დოპამინის ბლოკირებაზე; დიდი და სწრაფ დოპამინის კონცენტრაციის მატება.	მაღალი.	დაფუძნებული (ცხოველ).
კრეკ-კოკაინი	იმავე მოქმედების მექანიზმს აქვს, რაც კოკაინს, და ~8 წუთში მოქმედებს, თუ მოწევთ.	ძალიან მაღალი — ყველაზე სწრაფად მოქმედი საშუალება იწვევს ყველაზე სწრაფ ინდუქციას.	დაფუძნებული (ცხოველისთვის).
მეთამფეტამინი	DAT/NET ინვერსია — დოპამინის გამოყოფა, მხოლოდ ხელახალი შეწოვის ბლოკირება კი არა.	ძალიან მაღალი	დაფუძნებული (ცხოველ).
MDMA	ზომიერი დოპამინის გამოყოფასთან ერთად, მასიური სეროტონინის გამოყოფა.	მცირე (სეროტონინის ნეიროტოქსიურობა ზღუდავს დოზის ხელახლა მიღების სიხშირეს).	მომენტი.
ნიკოტინი	ნიკოტინის რეცეპტორების	მაღალი	დაფუძნებული

პრობლემური ნივთიერებების/პრობლემური ქცევის მართვა.	ΔFosB-ის მთავარი მექანიზმი, რომელიც მას უზრვყოფს.	საკითხი.	რწმენა
	დესენსიტიზაცია, რაც ხშირ რეზიდორს (10-20 ჯერ დღეში) იწვევს.	სიხშირე მოქმედებს დაბალი დოზის ეფექტურობის კომპენსაციად.	(ცხოველისთვის).
Heroini / რეცეპტზე გასაყიდი ოვოიდები.	Mu-ოპიოიდული რეცეპტორების აქტივაცია, რომელიც აძლევს წინააღმდეგობას VTA დოპამინის ნეირონებს.	Moderate–High	დაფუძნებული (ცხოველ).
ფენტანილი.	სწავლის გზა ჰეროინთან ანალოგიურია, მაგრამ ბევრად უფრო მაღალი მოქმედების ძალა და სწრაფად მოქმედებს.	მაღალი.	მომენტი.
ბენზოდიაზეპინები	GABA-A პოტენცირება; არაპირდაპირი დოპამინის ინჰიბიციის მოხსნა.	დაბალი–მცირე	EMERGING
კანაბისი (THC)	CB1-ის აქტივაცია, რომელიც აძლევს წვას VTA-ს დოპამინის ნეირონებს.	დაბალი–მცირე	EMERGING
კეტამინი	NMDA-ს ანტაგონიზმი; დოპამინერგიული ეფექტები ნაკლებად გამოხატულია, ვიდრე სტიმულანტებთან შედარებით.	დაბალი–მცირე	EMERGING
GHB	GABA-B აგონიზმი; დოპამინის გავლენა □□ური და ორფაზურია.	დაბალი–მცირე	EMERGING
Kratom.	უფრო მაღალ დოზებში, ნალოქსონი წარმოქმნის შერეულ, ნაწილობრივ ოპიოიდურ მოქმედებას.	დამოკიდებული ა დოზაზე (დაბალი–მცირე).	EMERGING
Mefedroni (4-MMC)	DAT/NET/SERT-ის კომბინირებული სუბსტრატის გამომს □□ებელი, კოკაინის მსგავსი, მაგრამ უფრო ხანმოკლე მოქმედებით.	მაღალი — მოკლე ნახევრედქმნის პერიოდი იწვევს ხშირი დოზირებას.	EMERGING
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	მეთედრონის მსგავსი; ძლიერი SERT-სელექტიური გამომუშავების ინდუქტორი, რომელიც ნაკლებად მოქმედებს DAT-ზე.	მ moderate–High — ნაკლები დოპამინერგიული ეფექტი, ვიდრე mephedrone-ს, მაგრამ დოზის ხელახალი მიღების სიხშირე შედარებით მაღალია.	ავტორობის/სისტემის გამოცდილება — დასკვნები გაკეთებულია კათინონის ჯგუფის საფუძველზე, სპეციალური კვლევა არ ჩატარებულა.
gambling / gaming / სხვა სახის ქცევათა ციკლები	იმავე ნერვული სისტემა, რომელიც აქტივირდება ცვლადი-პროპორციული გაძლიერებით, ვიდრე მოლეკულა.	შუალედური-მაღალი აქტივობა, ხშირ ჩართვასთან ერთად.	დამაყენებული (ცხოველების, ბუნებრივი ჯილდოების პარადიმები).

პრობლემური ნივთიერებების/პრობლემური ქცევის მართვა.	ΔFosB-ის მთავარი მექანიზმი, რომელიც მას უზრუნველყოფს.	საკითხი.	რწმენა
ჰიპერპალატურობული საკვები / შაქარი	პერიოდული, ხშირად მოხდენილი ჭამა, რომელსაც ახასიათებს მაღალი შაქარი/მაღალი ცხიმის შემცველობა, აჩვენებს იგივე accumbens-ის ΔFosB-ს ნიშანს, რაც ნარკოტიკების კვლევებში.	Moderate.	მომენტი.

მეთედრონი არასოდროს ყოფილა გამოკვლევების ობიექტი, რომლებიც ΔFosB-ს ეძღვნება; მისი აღწერა შეფარდებაა კათინონის კლასთან, არა პირდაპირი მტკიცებულებთან.

3. ლიკვიდაციის დრო – რას გვიჩვენებს რეალური მონაცემები.

ΔFosB-ის დროის პარამეტრები ცოცხალ ადამიანში არასოდროს არის პირდაპირ გაზომილი. ქვემოთ მოცემული ყველა დროის მონაცემი მოდის ცხოველების ტვინის ქსოვიდან ან შედარებით მცირე რაოდენობის ადამიანის ნეშვიდან აღებულ კვლევებიდან. განიხილეთ ეს მონაცემები როგორც ბიოლოგიური პროცესების სქემა, არა როგორც ინდივიდუალური დროის გათვლევა.

ფაზა	რა ხდება მოლეკულურ დონეზე?	დაახლოებითი ხანგრძლივობა.	რწმენა
რადიკალური მატება	Unfosforილირებული ΔFosB გამოჩნდება ერთჯერადი ზემოქმედების შემდეგ; ხანმოკლეა და ძირითადად ორგანიზმიდან გამოირიცხება.	საათები - დაახლოებით დღე.	დაფუძნებული (ცხოველ).
სტაბილიზაცია	დარეგულაციური ზემოქმედების მუდმივად მოქმედების შედეგად წარმოიქმნება CK2-ფოსფორილირებული, დეგრონიანი ΔFosB, რომელიც იძლის პროტეაზომული დეგრადაციას და გრძელვადოვნად არსებობს.	გამოიყენება დღეები ან კვირები განმავლობაში, რეგულარულად.	დაფუძნებული (ცხოველ).
მაქსიმალური კონცენტრაცია	უწყვეტ, მუდმივმა ზემოქმედებამ აჩქარებს სტაბილური მარაგიის ზრდას, ვიდრე მისი შემცირება.	დაახლოებით 2-4+ კვირის განმავლობაში, რეგულარულად, ხშირად გამოყენება; დოზის/სიხშირის შესაბამისად იზრდება.	მომენტი (ცხოველებზე, დოზის მიხედვით).
მმრმ-ის ფუნქციის გაუქმება ბოლო გამოყენების შემდეგ.	ახალი FOSB-ის კონცენტრაცია დაახლოებით ერთ დღეში იკლებს, როდესაც მისი წარმოება წყდება — ახალი ცილების სინთეზი არ ხდება.	~24–48 საათი	მომატებული (ცხოველისთვის)
ცილის დეფიციტი.	წინასწარ არსებული, სტაბილური ΔFosB ნელა იშლება nucleus accumbens-ში და striatum-ში, მიუხედავად იმისა, რომ ტრანსკრიფცია უკვე შეწყვეულია.	კვლევებში ნაგუნების მოდელებზე, ეს დრომწკვიანი დაახლოებით რამდენიმე კვირამდე ან რამდენიმე თვემდე გრძელდება; ადამიანებში, იგი	შესაძლოა (ცხოველებზე, ასევე შეზღუდულ ადამიანებზე, გარდაცვალების შემდეგ).

ფაზა	რა ხდება მოლეკულურ დონეზე?	დაახლოებითი ხანგრძლივობა.	რწმენა
		აღმოჩენილია გარდაცვლილი ადამიანის ნაშთებში რამდენიმე დღის შემდეგ, რაც ნამდვილ სტრუქტურულ სტაბილურობას ასახავს.	
Структурული / ქრომატინის შენარჩუნება.	დენდრიტული შპინების სიმკვრივის ცვლილებები და ქრომატინის რემოდელირება (იხ. მე-4 განყოფილება) ცილის გაფანტვას გადარჩება.	შესაძლებელია, რომ თვისებად გამოვლინება ΔFosB-ის გაზომვასთან დაკავშირებული პერიოდი გადაცილდეს ცხოველურ მოდელებში.	EMERGING

პრაქტიკული ასპექტები: ΔFosB ცილის ყველაზე მკვეთრი შემცირება, სავარაუდოდ, ხდება ნივთიერების მოხმარების შეწყვეტის პირველ კვირებში. მაგრამ – და ეს არის ის ნაწილი, რომელიც ბევრ ახსნაში გატოვებულია – ცილის გაწმენდა არ არის იგივე, რაც სქემის გადატვირთვა. ეს განმასხვავებელი ნიშნევია შემდეგი ნაწილის საგანი და მნიშვნელოვანია ამ სახელმძღვანელოში ყველაფრისაზე.

4. ქრომატინი, რომელიც ცილასგან დიდხანს არსებობს.

[დადასტურებულია] (ცხოველური მოდელები)

მიმდინარე პროცესში, ΔFosB არ მხოლოდ ბირთვის შიგნით მდებარეობს; ის მოქმედებს ქრომატინის რემოდელირების აპარატზე, რომელიც კონკრეტულ გენებზე მოქმედებს, და ეს აპარატი ტოვებს ნიშნებს, რომლებიც ΔFosB-ის არსებობის შემდეგაც რჩება.

- გენებში, რომლებსაც ის ათრევს, მაგალითად, c-fos-ში, ΔFosB იკავებს AP-1 მოლეკულებს პრომოტორის არეში და იზიდავს ჰისტონ დეაცეტილაზას 1 (HDAC1). HDAC1 აცილებს ახლომდებარე ჰისტონის კუდლებს (H3K9), რაც ამ DNA-ს მონაკვეთს ჰეტეროქრომატინად აქცევს. გენი აქტივირებას განიცდის, რაც გრძელდება, მაშინაც კი, როდესაც ΔFosB ცილა უკვე გაქცეულია.
- გენებში, მათ შორის CDK5, AMPA რეცეპტორის ქვედანაყოფ GluA2 (GRIA2) და ARC-ში, ΔFosB იზიდავს BRG1-ს, SWI/SNF ქრომატინის რემოდელირების კომპლექსის ძირითად მოტორულ ქვედანაყოფს. BRG1 ამ ადგილებში ქრომატინს ახვევს, რის შედეგადაც, შესამჩნევად იზრდება დენდრიტული შპინების სიმჭიდროვე, რაც დაკავშირებულია ჯილმის გზებში მდებარე ნეირონებთან.

ეს არის მექანიკური ახსნა იმისა, რასაც ადამიანები, რომლებიც აღდგენაში არიან, უკვე ინტუიციურად □□□ ობენ: ჩვევა არ გრძნობს თავს "გასული", მხოლოდ იმიტომ, რომ მწვავე სწრაფვა გაქრცა და პროტეინი, რომელიც მას უდევს საფუძველს, პრინციპში, დაიშალა. ტვინის ნეიროკავშირები ფიზიკურად შეიცვალა - უფრო მეტი სინაფსი, სხვადასხვა რეცეპტორების გამოხატვა, სხვადასხვა ქრომატინის ლანდშაფტი კონკრეტულ გენებში - და ეს რემოდელაცია არის "ძველი მდგომარეობაში დაბრუნების" უფრო ნელი, გრძელვადიანი პროცესი. ეს ასევე არის პირდაპირი ახსნა ქვემოთ მოცემული 7-ე და 8-ე ნაწილების შესახებ.

5. გენეტიკა და გაწმენდა — □□ების ოთხი საფეხური.

ΔFosB-ის გაწმენდის გენეტიკური მახასიათებლები იყოფა ოთხ საფეხურად, ყველაზე მტკიცე მტკიცებიდან ყველაზე ნაკლებამდე. მნიშვნელოვანია, რომელ საფეხურშია განთავსებული კონკრეტული მტკიცება, რადგან ყველაზე მტკიცე მტკიცებები ეხება მუტაციებს, რომლებიც ადამიანს ბუნებრივად არ აქვს და რომელთა შესამოწმებაც არ არსებობს კომერციულ ტესტებში. ხოლო გენები, რომელთა შემოწმებაც შესაძლებელია, ბევრად უფრო შორად არის მოქცეული მექანიზმთან.

ეტაპი 1 — პირდაპირი, ხელოვნურად შექმნილი მუტაციები FOSB გენში.

ეს არის ყველაზე ძლიერი □□ მთლიანად ამ სფეროში, და ის მოდის ვირუსული ვექტორის გენეტიკური გადაცემისგან პირდაპირ ვირთხვის ნუკლეუს აკუმბენსში — არ არის წარმოქმნილი ადამიანის ბუნებრივი ვარიაციების შედეგად.

ვარიანტი	□ისი გაკეთება შეუძლია.	მედიკამენტების გა clearance-ზე გავლენა.	რწმენა
FOSB Ser27Ala (S27A)	სერინის ალანინით შეცვლა 27-ე პოზიციაზე – CK2 ფიზიკურად ვერ მოაქვს ალანინის ფოსფორილაცია.	მთლიანად აჩ stops the stabilizing phosphorylation; ვირუსული ვექტორების გამოყენებით, როდესაც ეს მუტაცია ნუკლეუს აკუმბენსში ინიშნება, ΔFosB-ის გაფანტვა მკვეთრად მატულობს და გრძელვადიანი ქცევითი სენსიტიზაცია შლილია.	დამაგრებული (ცხოველური, ხელოვნურად შექმნილი).
FOSB Ser27Glu (S27E) — ფოსფომიმეტიკი.	სერინის ნაცვლად გლუტამინის შეცვლა, რაც ფოსფატურ ჯგუფს დაემატება, — ცილა იქცევა ისე, თითქოს ის მუდმივად იყოს ფოსფორილირებული.	წარმოქმნის სტაბილურ კონფორმაციას, რომელსაც CK2-ის საჭიროება არ აქვს; შენარჩუნებულია გაფართოებული სტაბილურობა და ხანგრძლივი ფსიქოლოგიური ეფექტები.	დამაგრებული (ცხოველური, ხელოვნურად შექმნილი).
FOSB ეგზონი 4/ინტრონი 4-ის სპლაის-ს□□ტის ვარიაციები.	PCBP1/SMAD3-ის ბმულას, რომელიც განსაზღვრავს ალტერნატიულ სპლიცინგს, ხელახლა შექმნა.	Shifts-ის ტრანსკრიფციის წარმოება იხვეჩება դեգრონი შენარჩუნებულ, სრულმასშობრივ FosB-ისკენ, რომელიც სწრაფად იშლება – ნაკლებად სტაბილური ΔFosB-ის წარმოება იშვილებად ხდება.	მომატებული (ცხოველისთვის)

II ეტაპი — ტრანს-ქმედების გენები მოდიფიცირების მექანიზმში.

ეს გენები კოდირებენ ფერმენტებს და სპლაისინგ-კომპლექსის ცილებს, რომლებიც ΔFosB-ზე მოქმედებენ. ამ გენებში არსებული ბუნებრივი ადამიანური ვარიაციები, სავარაუდოდ, მნიშვნელოვანია, თუმცა, მათ პირდაპირი კავშირი ΔFosB-ს დონესთან ადამიანებში ჯერ არ არის შესწავლილი - მხოლოდ მექანიზმის საფუძველზე არის დასკვნები გაკეთებული.

გენი	ფუნქცია	მედიკამენტების გა clearance-ზე გავლენა.	რწმენა
CSNK2A1 / CSNK2B (CK2 კატალიტიკური და რეგულატორული ქვეპარაკები)	Encode the kinase that phosphorylates ΔFosB at Ser27.	CK2-ის აქტივობის შემცირება ტოვებს ΔFosB-ს მისი არაფოსფორილირებულ, უფრო ხარბ მდგომარეობაში, რაც სავარაუდოდ უფრო სწრაფ გაფანტვას ნიშნავს.	მომენტი.

გენი	ფუნქცია	მედიკამენტების გა clearance-ზე გავლენა.	რწმენა
PCBP1 / SMAD3	ფორმატუ ნუკლეარული კომპლექსი, რომელიც ხელს უწყობს ალტერნატიულ სპლაისინგს, რომელიც პირველ რიგში ΔFosB-ს წარმოქმნის.	ფუნქციის დაკარგვის მუტაციები ტრანსკრიფტის გამოშვებას მიმართავს მთლიან FosB-ს, რაც ამცირებს ΔFosB-ს სტაბილური ფორმის წარმოქმნის მასშტაბს.	მომენტი.
ACVR1B (ALK4 რეცეპტორი)	SMAD3/PCBP1 სპლიცინგული კომპლექსის ზემოქმედების მქონე რეცეპტორი, რომელიც აქტივირდება დოპამინის D1 სიგნალიზაციის გზით.	დაზიანებული სიგნალიზაცია ამცირებს ΔFosB-ისკენ მიმართულ სპლაისინგს — ეს არის ზედმავალი მექანიზმი იმავე გზაზე.	EMERGING (ცხოველური, მექანიკური)

Tier 3 — ნეიროტრანსმითერული სისტემის გენები, რომლებიც ზემო ნაკადში მდებარეობენ.

ეს არის რეალური, ადამიანის გენეტიკურ-ასოციაციური შედეგები, მაგრამ ამ კვლევებმა, რომლებიც მათ საფუძველს წარმოადგენს, შეისწავლეს დამოკიდებულების სიმძიმე, რეციდივის რისკი ან კატექოლამინების ტონი, არა კი ΔFosB-ს თავად. ΔFosB-თან კავშირი არის გონიმიანი დასკვეთა, რომელიც დაფუძნებულია რეალურ მონაცემებზე, ეს არ არის პირდაპირი აღმოჩენა. "განცხადებული კავშირი" სვეტს შეხედეთ შესაბამისი ეჭვით:

გენი / ვარიანტი	ფუნქცია	ΔFosB-თან დაკავშირებული მტკიცებები.	მტკიცებულებები — ყურადღებით წაიკითხეთ.
DRD1 (დოპამინის D1 რეცეპტორის) პოლიმორფizmi.	D1-სიგნალირება ააქტივირებს PKA/CREB-ის ტრანსკრიპციულ კასკადს, რომელიც იწყებს FOSB-ის ტრანსკრიპციას.	მომატებული სიგნალის მქონე ვარიანტები, სავარაუდოდ, ზრდის ტრანსკრიფციული აქტივობას, რაც მეტ სუბსტრატს უმატებს გროვების გზას.	EMERGING — შესაძლებლად ითვლება, რომ არსებობს წინასწარი, ლოგიკური კავშირი, რომელიც პირდაპირი კავშირი არ έχει ადამიანებში ΔFosB-ის დონეებთან.
CHRNB2 rs2072661	ნიკოტინის რეცეპტორის ქვეპარაკიმი-გენის 3'-UTR-ის ვარიანტი, რომელიც ადამიანებში შეისწავლეს და კავშირშია ნიკოტინის დამოკიდებულების სიმძიმესთან და რეციდივის რისკთან.	შესაძლებელია ქოლინერგიული აქტივობის მოდულაცია მესოლიმბიკურ დოპამინის გამოყოფაზე, რაც □□ად επηρεάζებს ΔFosB-ს სინთეზს.	EMERGING — მოწოდებული ადამიანებზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით, გათვლილი იყო დამოკიდებულების სიმძიმე და რეციდივის რისკი, არამედ ΔFosB-ის დონე; ΔFosB-ის კავშირი არის დასკვნა, არა გაზომვა.
DBH rs1541333	დოპამინის ბეტა-ჰიდროქსი □□ზის ვარიანტი, რომელიც დოპამინს ნორადრენალინად გარდაქმნის.	გამოწვეულია დოპამინის/ნორადრენალინის ბალანსის ცვლილება ჯილკოს სქემებში, რაც იცვლის ΔFosB ინდუქციის ზღვარს.	EMERGING — იმის გათვალისწინებით, რომ შესაბამისმა კვლევებმა შეაფასეს კატექოლამინების დონე და

გენი / ვარიანტი	ფუნქცია	ΔFosB-თან დაკავშირებული მტკიცებები.	მტკიცებულებები — ყურადღებით წაიკითხეთ.
			დამოკიდებულების მახასიათებლები, არა კი ΔFosB-ს.

Tier 4 — სტანდარტული კომერციული გენეტიკური პანელი.

ესენია გენები, რომელთა შესახებ რეალურმა მომხმარებლის გენეტიკურმა ტესტმა (23andMe-ს სტილის сырой δεδομέβи, ან სხვაგან მოხსენიებული პანელი "Recovery Kernel"-ში) რეალურად მოაწოდებს ინფორმაციას. არცერთი მათგანი არ არის მექანიზმთან ახლოს – ისინი ერთხელ, ზოგჯერ ორჯერ, არიან განთავსებულნი იმ რაღაცებისგან, რაც პირდაპირ επηρεάζებს ΔFosB-ს.

გენი	□ისი გაკეთება შეუძლია?	ΔFosB-ის ამოცილების შესახებ ინფორმაცია.
COMT	Dopamine/norepinefrინის დაშლის პროცესი, ძირითადად წინასაყრი ტვინში ხდება. Val/Val გენოტიპი = სწრაფ გაწმენდა; Met/Met გენოტიპი = ნელი გაწმენდა.	არ არსებობს პირდაპირი მონაცემები. შესაძლებელია, არსებობდეს □□□□ კავშირი დოპამინის სიგნალის კონტრასტის გზით. [ავტორის/სისტემის გამოცდილება]
MTHFR	რეგულირებს ფოლიუმის მეტაბოლიზმს და მეთილაციას მთელს ორგანიზაციაში.	ΔFosB-ის დეგრადაციასთან კონკრეტული კავშირი არ არის დადასტურებული. [არ არის დადასტურებული]
OPRM1 (A118G)	ეს იზომერი ცვლის მუ-ოპოიდული რეცეპტორთან კავშირს.	ოპიოიდებთან დაკავშირებული ინდუქციის სიძლიერესთან დაკავშირებული, მაგრამ ΔFosB-ის გაქრობასთან ერთად არ იზომება. [emerging]
GABRA2	GABA-A რეცეპტორის ქვეპარტნიერი; დაკავშირებულია ალკოჰოლიზმის რისკთან.	ალკოჰოლის დოპამინერგიული ინჰიბიციის მოსახვერვად პოტენციური მიზეზი. [EMERGING]
FAAH (C385A)	ანანდამაიდის დაშლის პროცესი; A-ალელი ზრდის ენდოკანაბინოიდული ტონის ძირითად დონეს.	კანაბისთან დაკავშირებული ჯილდოზე რეაქციის მგრძნობელობის შესაძლო, არაპირდაპირი ხელმომხმარე ფაქტორი. [emerging]
MAOA	Dopamine, serotonin და ნორადრენალინის დაშლის.	ƅlausible, □□□□ გავლენა მოლეკულური ნივთიერებების გაწმენდის სიჩქარეზე. [ავტორი/სისტემის გამოცდილება]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	სეროტონინის ტრანსპორტირების გენი; ბევრი კვლევა უკავშირდება მას სტრესის რეაქტიურობას.	ამ გენის და ΔFosB დინამიკას შორის კავშირის დამადასტურებელი მონაცემები არ არსებობს. [არ არის დადასტურებული]
ALDH2	განადგლევიდეს ალკოჰოლის დაშლის შედეგად წარმოქმნილ აცეტალდეჰიდს; არაქტიური ვარიანტი იწვევს წითულებას.	ეს გავლენას ახდენს სვლის ჩვევებზე, მაგრამ არა ΔFosB-ზე. [ავტორის/სისტემის გამოცდილება, □□□□□].
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	ენზიმები, რომლებიც სამშობლო მედიკამენტურ მოლეკულას სისხლის მიმოქცევის სისტემიდან აფრცქვნის.	გაარკვეთ, რამდენად სწრაფად გადის ნივთიერება ორგანიზმიდან, არა კი რამდენად სწრაფად იცვლება ΔFosB-ის კონცენტრაცია ტვინში. მხოლოდ არაპირდაპირი გავლენის საფუძველზე. [ავტორის/სისტემის გამოცდილება, არაპირდაპირი].

გენი	□ისი გაკეთება შეუძლია?	ΔFosB-ის ამოცილების შესახებ ინფორმაცია.
HNMT	ჰისტამინს ააქრობს.	ΔFosB ან სასა rewardო სისტემასთან დაკავშირებული ნებისმიერი სანდო გზა არ არსებობს. [არ არის დადასტურებული]

დღეს არსებული არცერთი კომერციული ტესტი არ არის ის, რომელიც პროგნოზირებს, რამდენი კვირის განმავლობაში გაივსება კონკრეტულ ადამიანს ΔFosB-ის დონე — ეს არის ჭეშმარიტება. თუმცა, ეს არის განცხადება იმის შესახებ, რაც დღეს არის ხელმისაწვდომი, და არა იმის, რისი მიღწევაა შესაძლებელი. კომპოზიტური მეთოდი, რომელიც მოიცავს FOSB-ის და მისი მეორე დონის მოდიფიკატორების (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B) მიზნად ნებადართულ გაკვეთილებას, გენომის მასშტაბურ მეთილაციას და გრძელვადიან ბიომარკერების მონიტორინგს მონიტორინგის პერიოდის განმავლობაში, პრინციპში, კვლევით ჯგუფს მნიშვნელოვნად ახლო შეგვიძლია მივიღოთ ინდივიდუალური გაწმენდის შეფასებასთან. არავინ არის გამოქვეყნებული ან კომერციულად დადასტურებული ეს კომპოზიტური მეთოდი — ეს მოითხოვს რამდენიმე განსხვავებულ ტესტირების სისტემას. თანამშრომობით და გრძელვადიანი მიდგომით, არ არის ერთიანი ნაკრები. ეს არის რესურსებისა და შეფასების ნაკლებობა, ბუნებრივი კანონი კი არა. ის, ვისაც შესაბამისი აღჭურვილობა, ფინანსური რესურსები და მოტივაცია აქვს, შეძლებს ამის შექმნას.

6. ენის და ეპიგენეტიკური ტესტირება — რისი მიღება შეგიძლიათ დღეს.

სტანდარტული გენotipირება (SNP მასივები).

გლობალური მონაცემების გენotipირება (რომელიც 23andMe-ს სტილის ანგარიშებს ან ამ კრებულიში სხვაგან გამოყენებულ პანელებს ეფუძნება) კითხულობს გენომში მდებარე ცნობილი, ერთეული ნუკლეოტიდის მდებარეობების ფიქსირებულ ნაკრებს, მათ შორის ზედა 3 და ზედა 4 დონის გენებს, რომლებიც ზემოთ მოცემულია. ის არ ასრულებს FOSB-ს სექვენირებას საკმარის სიღრმეზე, რათა იპოვოს იშვიათი ან ახალი ვარიაციები, და ასევე არ შეუძლია გამოვლენოს ხელოვნურად შექმნილი ზედა 1 დონის მუტაციები, რომლებიც თავდაპირველად ადამიანებში არ გვხვდება. ეს მეთოდი სასარგებლოა იმ გენებისთვის, რომლებსაც იფარავს, მაგრამ ის არ არის შექმნილი კონკრეტულ კითხვასთან პასუხის გასაცემად.

მთლიანი გენომის ბისულფითიანი სექვენაცირება (WGBS).

[EMERGING] კონტექსტთან დაკავშირებით.

WGBS არის სექვენირების მეთოდი, რომელიც გენომის მთლიან მასშტაბით აკრიფობს dნმ-ის მეთილაციას – ეპigenეტიკური მარკირების ერთ-ერთ ფორმას – და არა მხოლოდ გენეტიკური ცვლილებების კითხვას. უფრო მაღალი სიღრმის ვერსიები (რომლებიც ხშირად იყიდება "WGBS 30x" სახელით, რაც მიუთითებს 30-ჯერ საშუალო სექვენირების საფარველზე) იძლევა უფრო მკვრივი და სანდო მეთილაციის რუკას. Sequencing.com-მა ამჟამად WGBS-30x პროდუქტი განთავსებულია როგორც ერთ-ერთი ყველაზე ხელმისაწვდომი გზა, რომლის საშუალებითაც მომხმარებელი, კერძო პირმა, შეძლებს გენომის მასშტაბის მეთილაციის მონაცემების მიღებას, ვიდრე აკადემიურ კორეს ლაბორატორიის გზით.

მეთილაციის მოდელები "ეპიგენეტიკური საათის" კვლევების საფუძველია (ბიოლოგიური ასაკის შეფასება სისხლის DNA-დან), ხოლო ქრონიკული ნარკოტიკების მოხმარება ასოცირებულია სისხლზე დაფუძნებულ კვლევებში აღმოჩენილ მეთილაციის ცვლილებებთან. რაც ამჟამად არ შეიძლება: არ არსებობს დადასტურებული, გამოქვეყნებული ბიომარკერი, რომელიც წაიკითხავს ΔFosB-სპეციფიკურ ქრომატინის მდგომარეობას - HDAC1/BRG1-ის რემოდელირებას, რომელიც აღწერილია მე-4 მუხლში - სისხლის ან ლ□□□ყურის ნიმუშში. ეს რემოდელირება ხდება ნუკლეუს აკუმბენსის ნეირონებში, რომლებიც ცოცხალ ადამიანში ტესტირებისთვის ხელმისაწვდომი არ არის. დღევანდელი WGBS-ის შედეგი გირთმევთ რეალურ, საინტერესო გენომის მასშტაბის მეთილაციის

მონაცემებს; ამჟამად, ეს არ μεταφράζεται σε პირადი ΔFosB გაანგარიშების შედეგი, მიუხედავად იმისა, თუ რამდენად კარგია პირველადი მონაცემები.

პრაქტიკული გამოყენება: WGBS-ის მონაცემები სასარგებლოა იმისთვის, ვინც გრძელვადიანი, მუდმივად განვითარებადი, საკუთარი ბიოლოგიის სურათის შექმნას აპირებს, და ეს არის ერთ-ერთი ყველაზე ხელმისაწვდომი გზა ამ ინფორმაციის მისაღებად. თუმცა, არ ელით, რომ დღევანდელი ანგარიში მოგცემთ "ΔFosB-ის გაქრობამდე დარჩენილი კვირების" რიცხვს. ეს ინტერპრეტაციის ეტაპი ჯერ არ არსებობს, არც ერთისთვის, არც ერთ ფასად.

7. პოლიფარმაკოზომი და ყველაზე რთული მდგომარეობიდან გამოძვრევა.

[ავტორის/სისტემის გამოცდილება], რაც მხარდაჭერილა მექანიზმთან და კლინიკურ შედეგებთან დაკავშირებული მონაცემებით.

პოლიძალების გამოყენებიდან გამოჯანმრთელების პროცესი ხშირად გრძელდება და უფრო რთულიც ხდება, ვიდრე სხვა შემთხვევებში, Recovery Kernel-ის მოდელში. ამას აქვს საფუძველი მოლეკულურ დონეზე და ის კორელაციას ქმნის კლინიკურად დადასტურებულ ფაქტებთან.

- კონვერგენტული ინდუქცია. თითქმის ყველა ნივთიერება, რომელიც მოცემულია მეორე განყოფილების ცხრილში, ხელს უწყობს ΔFosB-ის დაგროვებას ერთი და იმავე საბოლოო გზით – დოპამინის გზით, რომელიც მიემართება ნუკლეუს აკუმბენსისაკენ, მიუხედავად იმისა, რომ ისინი ამ მიზნამდე სხვადასხვა რეცეპტორების საშუალებით მიდიან (DAT-ის ბლოკირება, mu-ოპოიდების აქტივაცია, GABA-A-ს გაძლიერება და ა.შ.). მათგან რამდენის ერთდროულად გამოყენება ერთსა და იმავე პერიოდში არ ქმნის ცალ-ცალკე, პარალელურ ჯგუფებს ΔFosB-ის; ეს აძლიერებს იმავე დაგროვებულ ჯგუფს რამდენიმე მიმართულებიდან ერთდროულად, რაც, სავარაუდოდ, ზრდის დაგროვების მასშტაბს და სიჩქარეს, ვიდრე ერთი რომელიმე ნივთიერება შეძლებს.
- დაჯგუფებული ქრომატინის რემოდელირება. სხვადასხვა ნივთიერებები შესაძლოა არ მოქმედებდეს ერთსა და იმავე გენებზე, რომლებიც ΔFosB-ის გადმომავალ გზებში მდებარეობს. სტიმულანტები, ოპიოიდები და ალკოჰოლი თითოეულს აქვს საკუთარი, დადასტურებული გადმომავალი ნიშნები, რაც მოიპოვება დამოკიდებულების ლიტერატურაში. პოლიფარმაცეული გამოყენება, სავარაუდოდ, ნიშნავს უფრო ფართო ქრომატინის რემოდელირების "შტამპს" (მონაკვეთს) უფრო მრავალ გენსა და სქემებზე, რაც არის უფრო დიდი სტრუქტურული "ღრუბელი", რომლიდანაც გამოსვლა უფრო რთულია, ვიდრე იმავე "ღრუბლის" უფრო დიდი დოზის მიღება.
- დადასტურებული კლინიკური შედეგი. მოლეკულურ მექანიზმთან მიუხედავად, პოლიფარმაცეული დამოკიდებულება კლინიკურ ლიტერატურაში ყოველთვის ასოცირდება მკურნალობის ნაკლებ წარმატებას, უფრო მაღალ რეციდივების მაჩვენებელს და უფრო რთულ მედიკამენტოზურ დეტოქსიკაციას, ვიდრე ერთჯერგი დამოკიდებულება. ეს ნაწილი უფრო საფუძველია, ვიდრე ΔFosB-სპეციფიკური მექანიზმი – ეს არის კარგად დადასტურებული შედეგი, მიუხედავად იმისა, თუ რა იქნება ზუსტად მოლეკულური წვლილი.

ეს არ ნიშნავს, რომ პოლიფარმაცეული გამოყენებიდან გამოჯანმრთელება არის იმედგაცრემენტი – Recovery Kernel-ის ჩარჩო სპეციალურად შექმნილია რთული შემთხვევებისთვის. ეს ნიშნავს, რომ დროის პარამეტრები, რომლებიც გამოითვლება ერთი ნივთიერების საფუძველზე (მათ შორის, რომლებიც მოცემულია 3-ე მუხლში), უნდა განიხილებოდეს, როგორც მინიმალური დრო, არა მაქსიმალური, იმ პირისთვის, რომლის გამოყენებაშიც მონაწილეობდა ერთზე მეტი ნივთიერებისჯგუფი.

8. შემთხვევის შესწავლა — "ქიმიური სექსის სამიერობა" (მეთამფეტამინი, კათინონები, GHB)

"Chemsex"-ის ნარკოტიკების გამოყენება – ყველაზე ხშირად მეტამფეტამინი, კათინონი, როგორიცაა მეფედრონი ("კატ"), და GHB/GBL, ზოგჯერ MDMA ან კეტამინის დამატებით – ხშირად აღწერილია იმ ადამიანების მიერ, ვინც მას იყენებს, და ასევე მკურნალობის მომსახურების მიერ, როგორც განსაკუთრებით რთული, რისი მოგერიებაც არის. ამ გაზეთში მოცემული მოლეკულური ახსნა გადმოგვცემს მნიშვნელოვან ნაწილს იმისა, რატომ არის ეს ასე, თუმცა არ მოიცავს ყველაფერს.

ფარმაცევტული პროდუქტი.	ΔFosB ინდუქცია (მეორე თავიდან).	მესაყოლე.
მეთამფეტამინი	ძალიან მაღალი	ყველაზე მნიშვნელოვანი ერთეული დოპამინერგიულ სისტემაში არის DAT/NET-ის ბლოკირება, რაც იწვევს დოპამინის απελευθέρωση, მხოლოდ მისი რეაბსორბციის შეჩვევის ნაცვლად.
Mefedroni / კათინონები ("კატ").	მაღალი.	მოკლე ნახევრედქმნილი პერიოდი იწვევს ხშირ ხელახალ ინექციას სესიის განმავლობაში, რაც თავისთავად არის ინდუქციის ერთ-ერთი მთავარი მიზეზი.
GHB / GBL	დაბალი–მცირე	მცირე ΔFosB-ის წვლილი, როგორც ცალკეული ფაქტორი — მისი მნიშვნელობა ამ კომბინაციისთვის არის ფიზიკურ დამოკიდებულებასთან დაკავშირებული ასპექტი (იხილეთ ქვემოთ მოცემული გაფრთხილება), რაც განსხვავდება ჯილკოს სისტემასთან დაკავშირებული ასპექტებისგან.

ინდივიდუალურად, მხოლოდ სამი მედიკამენტდან ორი არის ძლიერი ΔFosB-ის აქტივატორი. კომბინაციის უსიამოყოფნა იმაში არ არის, რომ ყველა კომპონენტი ერთსა და იმავე მექანიზმს ზრდის, არამედ იმაში, რომ რამდენიმე განსხვავებული აკუმულაციის ფაქტორი, რომელიც უფრო ადრე იყო აღნიშნული ამ გა□□ში, ერთსა და იმავე სესიაში გროვდება:

- კონვერგენტული დოპამინერგიული ინდუქცია (7-ე მუხლი) — მეთი და მეფედრონი ერთდროულად მოქმედებენ ერთსა და იმავე დოპამინერგიულ გზებზე, ვიდრე თანმიმდევრულად.

[დადასტურებულია] სექსი თავისთავად არის ανεξάρτητο ΔFosB ინდუცირებული, ისევე როგორც ქცევის ფონი. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა (Pitchers et al., 2010, იმავე კვლევითი ჯგუფიდან, რომელმაც დაადგინა ძირითადი ΔFosB მექანიზმი) აჩვენა, რომ მხოლოდ სქესობრივი გამოცდილება იწვევს ΔFosB-ის დაგროვებას ნუკლეუს აკუმბენსში, VTA-ში და პრეფრონტალურ კორტექსში – და, რაც მნიშვნელოვანია, სქესობრივი გამოცდილება ცხოველებს ამფეტამინის მოგებისადმი უფრო მგრძნობიერს ხდის. ეს ორი გამაძლიერებელი ფაქტორი არ უბრალოდ თანმომსვლელია; არსებობს პირდაპირი □□, რომ ისინი ურთიერთდამზრდიან ერთსა და იმავე მოლეკულურ გზაზე.

- სესია-სტრუქტურის ცვლილებებმა მოხსნა ერთი დამცავი ფაქტორი, რომელსაც ეს სახელმძღვანელო ხშირად ხაზგასმით აღნიშნავს. ქიმიური სექსის სესიები ხშირად გრძელდება საათებიდან დღეებამდე, რასაც თან ახლავს მუდმივად დოზის გაზრდა და მინიმალური ძილი. გარდა ამისა, მე-10 თავი უკვე აღნიშნავს, რომ ძილის დარღვევა შესაძლოა გავლენას ახდენდეს ორგანიზმიდან ნივთიერებების გაწმენდის პროცესზე. სტრუქტურად, ეს არის ყველაზე ცუდი სცენარი, როდესაც რისკ-ფაქტორები, რომლებიც აღწერილია მთლიანად ამ სახელმძღვანელოში, ხდება ერთდროულად და ხშირად.

GHB/GBL-სთან დაკავშირებული არის გამოკვეთილი და სერიოზული რისკი, რომელიც არ არის დაკავშირებული ΔFosB-თან: დამოკიდებულება შესაძლოა განვითარდეს რეგულარული გამოყენების პირველ კვირებში, ხოლო მოწოვნა ხდება იმავე GABA მექანიზმით, რაც ალკოჰოლისა და ბენზოდიაზეპინების შემთხვევაში. ის შეიძლება გამოიწვიოს დელირიუმი, გული და გართულებები, რომლებიც ისეთ სიმძიმის აქვთ, რომ საჭიროა რეანიმაცია. რეგულარული GHB/GBL-ის გამოყენების უეცარი შეწყვეტა, სამედიცინო ზედამხედველობის

გარეშე, საშიშია. ეს არის იგივე ტიპის გაფრთხილება, რომლითაც იწყება ალკოჰოლის გაიდი – გთხოვთ, მიიღოთ ეს გაფრთხილება ძალიან სერიოზულად.

კლინიკურ ლიტერატურაში, ქემსექსთან დაკავშირებული მეტამფეტამინის გამოყენების შესახებ, დამოკიდებულების სიმძიმის გაზრდასთან ერთად, დეპრესიის, ანზინიის, ტრავმის პოსტტრავმული სინდრომის (PTSD) და ფსიქოზის მნიშვნელოვნად повышено რისკებია აღნიშნული, რაც ზოგადად მოსახლეობაში შეგხვდება. GHB/GBL-ის მკურნალობის კვლევები სპეციალურად ხაზს უსვამენ პოლიფარმაცეული გამოყენებისა და უფრო ინტენსიური გამოყენების მნიშვნელოვანობას, როგორც მკურნალობის არეფექტურობის წინასწარმეტყველებს. ეს ემთხვევა, მაგრამ სრულად არ არის განმარტებული, ამ სახელმძღვანელოში აღნიშნილ ΔFosB მექანიზმით – ნაწილი არის დამოუკიდებლად დადასტურებული ფსიქიატრიული და მკურნალობის შედეგების მონაცემები.

9. "სუპერდოზის" დღეები, "გადანაწყვეები" და რატომ επιστρέφει η υποτροπή უფრო სწრაფად.

ეს არის ამ სახელმძღვანელოს ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ნაწილი, რადგან ის ახსπλავს რაღაცას, რასაც თითქმის ყველა, ვინც გამოჯანმრთელების პროცესშია, განიცადა და ძალიან ცოტას უთქვამთ ახსნა: ნებადართული შესვენება – "ტოლერანტის შესვენება", "მონათხოვარი თვე", "გადატვირთვის მცნება" – რის შემდეგაც ადამიანი კვლავ იწყებს ნარკოტიკების გამოყენებას და დამოკიდებულება მაშინვე, თითქმის ერთი შეხედვით, ისევ ისევ ისევ არის, ისე, როგორც პირველად. არა, ეტაპობრივად, კვირების განმავლობაში, არამედ სწრაფად, ისე, თითქოს დრო არც კი იყოს გასული.

[მომენტი] (გამოიყენებულია მე-4 მუხლის მიერ დადგენილი ქრომატინის მექანიზმი, რომელიც გამოიყენება აღდგენაზე - ცხოველებში მორალური კვლევების დამკვირვებადი პარადიგმა).

ეს იმიტომ ხდება, რომ შესვენება ნამდვილად საშუალებას აძლევს ΔFosB ცილას, რომ ის დაიშალოს – ეს ნაწილი რეალურია და ის, რაც 3-ე ნაწილის დროშემოწარაკებაშია აღწერილი. მაგრამ 4-ე ნაწილმა აღწერა ის, რისი კვალის დატოვება ხდება ცილის გაქრობისას: ქრომატინი, რომელიც გარდაქმნილია კონკრეტულ გენებზე (c-fos-ზე ჩახშულია HDAC1-ის საშუალებით, გაღიებული CDK5/GluA2/ARC-ზე BRG1-ის საშუალებით) და ფიზიკურად გაზრდილია დენდრიტული შპინების სიმჭიდროვე, რაც შეხებაშია ჯილკოს-სქემის ნეირონებთან. ეს არ უბრუნდება იმავე დროში, რაც ცილა. კონტაქტი არ უბრუნდება თავის პირვანდელ არქიტექტურას მხოლოდ იმის გამო, რომ ΔFosB. ის უკვე გააქტიურებულია და წარმოადგენს მომზადებულ სისტემას, რომელიც ამჟამად შედარებით უმოქმედ მდგომარეობაშია.

როდესაც ნარკოტიკების გამოყენება ისევ იწყება, ის არ იწვევს ΔFosB-ს ახალ ნეიროკავშირში, ისე, როგორც პირველად. ის ხელახლა იწვევს ΔFosB-ს იმ ნეიროკავშირში, რომელსაც უკვე აქვს დენდრიტული შლის სიმჭიდროვე, რეცეპტორების გამოხატვა და ქრომატინის ხელმისაწვდომობა, რაც შეიქმნა ადრე – აპარატურა, რომელიც ერთხელ შეიქმნა და სრულად არ დაიშალა. სტაბილური, დაგროვებული ΔFosB-ს პოოლის ხელახალი შექმნა "გამზადებულ" ნეიროკავშირზე, სავარაუდოდ, საჭიროებს გაცილებით ნაკლებ, ხშირ, მოქმედებას, ვიდრე პირველად, რადგან უმეტესი ქვედა ხარისხის სტრუქტურული სამუშაო უკვე შესრულებულია. ეს ემთხვევა ცხოველებში ნარკოტიკების ხელახალი გამოყენების კვლევებში არსებულ "გამზადებული" რეინსტეიმენტის პარადიგმას, სადაც... ერთი კონტაქტი ნარკოტიკთან, მოწოვნის პერიოდის შემდეგ, აღადგენს ნარკოტიკის მოძიების ქცევას გაცილებით სწრაფად, ვიდრე თავდაპირველად ამ ქცევის ჩამოყალიბებას დასჭირვებოდა. ეს არის ყველაზე λογική ბიოლოგიური ახსნა იმ ფენომენისთვის, რომელსაც ხშირად აღწერენ ასე: "უბრალოდ, მაშინვე, იმავე დონეზე დაბრუნებულიყავი და ვერ ახსენდი, რატომ დაბრუნდა ის ასე სწრაფად."

პრაქტიკული მნიშვნელობა არ არის ის, რომ შესვენებები უშედეგოა – შემცირებული ზემოქმედების დრო მაინც მნიშვნელოვანია, და ΔFosB-ის საერთო, დაგროვებული რაოდენობის ნებისმიერი შემცირება არის რეალური, ფიზიკური გაუმჯობესება. მნიშვნელოვანია, რომ შესვენება არ უნდა იყოს დაგეგმული ან დაუჯერებელი, როგორც

ნულიდან დაწყება. სისტემა გაიხსენებს ბევრად უფრო დიდ ინფორმაციას, ვიდრე პროტეინი, და შესვენების შემდეგ გამოყენების განახლება, ბიოლოგიურად უფრო ახლოსაა მოხდა ისეთს, როგორც ისტორიის შუაში დაბრუნება, ვიდრე ახალი ისტორიის დაწყება.

10. უჯრედული დაბერება და ნეიროთება.

[emerging] (ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები; ეს არის უფრო ახალი და ნაკლებად შესწავლილი სფერო, ვიდრე 1-4 მუხლები).

ΔFosB-ის როლი ვრცელდება დამოკიდებულების ნევროლოგიურ გზებზე, მოიცავს უჯრედულ დაბერებას და სტრესის ბიოლოგიას. AP-1 ტრანსკრიფციული ფაქტორის კომპლექსის ნაწილი (რომელიც ძირითადად JunD-თან იწყობა), ის მონაწილეობს გზებში, რომლებიც დაკავშირებულია უჯრედულ სენესცენციასთან – იმ მდგომარეობასთან, როდესაც უჯრედი წყვეტს გაყოფას და იღებს გამოკვეთილ, ხშირად ანთებითს მახასიათებელ ფუნქციურ პროფილის.

- პოსტ-მიტოტიკურ ნეირონებში, რომლებიც არ იყოფა, ქრონიკული სტრესი ან ექსციტოქსიკურობა შეიძლება უბიძგოს უჯრედებს დაკავშირებულ მდგომარეობაში, რომელიც ეწოდება სტრესის გამოწვეულ předčasnému старению (SIPS). გაგრძელებული ΔFosB-ის აქტივობა, რომელიც თან ახლავს დაკავშირებულ ფაქტორს (EGR3), არის დაკავშირებული DNA-ს დაზიანების რეაქციის გენების (GADD45B/G) და p21 (CDKN1A) გაზრდილ გამოხატვასთან, რაც ამ კონტექსტში μπορεί να επηρεάσει სინაპტიკურ პლასტიციტას და να μειώσει ჰიპოკამპის ნეიროგენეზს.
- უჯრედებში, რომლებიც არ არის ნეირონები (ასტროციტები და მიკროგლია), მდგრადი AP-1 აქტივობა დაკავშირებულია სენესცენციასთან დაკავშირებულ სეკრეციულ ფენოტიპთან (SASP): ასაკოვანი გლიური უჯრედები გამოყოფენ ანთებითი სარქველების მოლეკულებს, რომლებსაც შეუძლიათ დაბალი ხარისხის ნეიროინფლამაციის გავრცელება ახლომდგომ უჯრედებზე. ქრონიკული სტრესის ჰორმონების (CRF, გლუკოკორტიკოიდები) მომატება, სავარაუდოდ, კიდევ უფრო აძლიერებს ამ ციკლს.
- ურთიერთობა არ არის ერთნაირად საზიანო – მნიშვნელოვანია კონტექსტი და ტვინის არე. ჰიპოთალამუსში, ΔFosB-ის გამოხატვის მომატება ასოცირდება დაცვითი მეტაბოლური ეფექტებთან ასაკოვანი ცხოველების მოდელებში (უკეთესი გლუკოზის ტოლერანტობა, ნაკლები ასაკთან დაკავშირებული წონის მომატება). ზოგიერთ ექსპერიმენტში, რომელიც შეიმცვლელადობას და ალცჰაიმერის მოდელებს ეხება, ΔFosB-ის დაგროვება ჰიპოკამპში ჩანს, რომ აზოტიური ციტოტოქსიკური უჯრედების დაკარგვას აზღუვებს, თუმცა ზოგიერთი მეხსიერების ფუნქცია აზიანებს – ეს არის ნამდვილი კომპრომისი, ვიდრე უბრალო ნეგატიური გავლენა.

ეს განყოფილება მოიცავს ინფორმაციას, რომელიც წარმოდგენილია სიკეთისთვის და იმიტომ, რომ ეს არის იმავე მოლეკულის კვლევის აქტიური მიმართულება – არა იმიტომ, რომ ის რაღაც იცვლის ზემოთქმულ აღდგენის დროის განყოფილებებში. ეს არის უფრო ახალი და ნაკლებად დამყარებული ნაშრომი, ვიდრე დამოკიდებულების მექანიზმები, რომლებიც წარმოდგენილია 1-ელ და 4-ელ განყოფილებებში.

11. რა ეხმარება ნამდვილად – ის, რასაც ადასტურებს იგივე ლიტერატურა.

- უწყვეული მოწოვნა — ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორი და ერთადერთი, რაც აჩქარებს ამ ნივთიერებების დაშლას, ვიდრე მათი დაგროვება ხდება.

[დადასტურებულია] ნებაყოფობითი ვარჯიში ასევე იწვევს ΔFosB-ს ნუკლეუს აკუმბენსში, სხვა გზით, ვიდრე ნარკოტიკების გამოყენება. ეს გზა, ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში, ასოცირებულია მდგრადობასთან და ნარკოტიკების მოთხოვნასთან დაკავშირებული არასწორი გზის შემცირებასთან, ვიდრე თვითონ არასწორი გზა. იმავე ცილა, სხვაგვარად გააქტიურებული, შეიძლება მუშაობდეს ჩვევის წინააღმდეგ, ნაცვლად, თუ ის ჩვევს ხელს უწყობს.

- ძილი - პროტეასომული გაწმენდისთვის აუცილებელია საკმარისი ძილი; ქრონიკული ძილის დეფიციტი შესაძლოა (მიუხედავად იმისა, რომ ეს ჯერ კიდევ არ არის დადასტურებული) ხელს უშლიდეს ნორმალიზებას.
- სტრესის შემცირება — ქრონიკული სტრესი თავისით აძლიერებს ΔFosB-ის დაგროვებას HPA-აქსის გზით, რაც დამატებითი გროვების საფუძველია, რომელიც вызван ნარკოტიკების მიღებით.
- დრო, უმნიშვნელოვანესია – სტრუქტურული-მუდმივობის ფაზა, რომელიც περιγράφεται 3-ე და 4-ე ნაწილებში, გრძელდება კვირებს ან თვეებს, დღეებს კი არა. იმის ელი ელოდება, რომ ორი კვირა იქნება მთელი ისტორია, იწვევს თავიდან გაქცევის საფრთხეს, როდესაც ნატრობა კვლავ გაძლიერდება გვიან, ბიოლოგიური მიზეზების გამო – და, როგორც 8-ე ნაწილი აღნიშნავს, ამ ეტაპზე ნარკოტიკების მოხმარების განახლება იწყება, უკვე "გამზადებული" ნერვული სისტემით, არა "მშვიდი" ნერვული სისტემით.

დამხმარე შენიშნავები.

ΔFosB, მექანიზმურად, აიხსენებს, რატომ შეიძლება ჩვევამ ადამიანს ხანგრძლივად "გაიხვიოს", მაშინაც კი, როდესაც მიზეზები, რატომ უნდა შეწყვიტოს, სრულიად ნათელია – და რატომ არ არის ნამდვილი შესვენება იმავე, რაც უკან დაბრუნება. ეს არ არის მთლიანი სურათი, ამჟამად არ არის შესაძლებლობა მისი ზუსტად შესწავლის ცოცხალ ადამიანში, და არ არსებობს დღევანდელი ტესტი, რომელიც ადამიანს მის პირად "გამოჯანმრთელების" თარიღს დაუბრუნებს. გამოიყენეთ ის ისე, როგორც Recovery Kernel-ის ჩარჩო მთლიანობაში გირჩევთ ნებისმიერი ცალკეული ბიოლოგიური ელემენტის გამოყენებას – როგორც ერთი გულწრფელი, განვითარებადი შრე უფრო დიდი სურათში, არამედ როგორც განაჩენი.

ეს სერიის დამხმარე ლიტერატურა: როგორ გამოვიდეთ ალკოჰოლიდან, როგორ გამოვიდეთ კოკაინიდან, როგორ გამოვიდეთ კრეკ-კოკაინიდან და "სრული პროტოკოლების კრებული" (ტომი III - ქცევითი დამოკიდებულებები და ფარმაკოლოგიური საფრთხეები, და ტომი I - კრიზისული ეტაპი და ბიოლოგიური საფუძველი).